

# Determinants of reaching human longevity

Citation for published version (APA):

Brandts, L. (2020). *Determinants of reaching human longevity: A prospective cohort approach*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint. <https://doi.org/10.26481/dis.20200701lb>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2020

**DOI:**

[10.26481/dis.20200701lb](https://doi.org/10.26481/dis.20200701lb)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

In this dissertation, we have investigated factors that are associated with reaching the age of 90 years (longevity). To investigate these relationships, we used data from the Netherlands Cohort Study (NLCS) and the Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA).

For the analyses in which the association between parental, lifestyle and reproductive factors and reaching the age of 90 were investigated, we used data from the NLCS. The NLCS was set up in 1986 as a large prospective cohort study, which aimed to investigate the relationship between diet and the development of multiple forms of cancer in the Netherlands. The NLCS collected data from 120,852 men and women (55-69 years) using an 11-page self-administered questionnaire. This questionnaire contained questions about demographic factors, dietary habits, smoking habits, physical activity, alcohol consumption, anthropometry, medical information and family history. Because at the start of these analyzes only a part of the participants were able to reach the age of 90, we have limited our analyses to the oldest birth cohorts (1916 and 1917) of the NLCS cohort. The participants (68-70 years at the start of this study) from these two birth years form the cohort for the analyses in this dissertation. Follow-up of this cohort up to the age of 90 was 99.9% complete. The analyses in this thesis are based on 7,807 participants (3,646 men and 4,161 women). Among these participants we observed that 565 men (15.5%) and 1388 women (33.4%) survived until the age of 90.

In **chapter 3** we observed that both male and female descendants of parents who survived up to 80 years of age had an increased chance of reaching the age of 90, compared to those whose parents had died before the age of 80. We suggested that this benefit could be passed on to later generations through a combination of early environmental influences and genetic factors. We have therefore corrected the estimates for some environmental factors that could explain the observed relationship. In these analyses, a longer lifespan of fathers in male offspring and a longer lifespan of mothers in female offspring was still associated with an increased chance of reaching the age of 90.

With regard to lifestyle factors, our analyses focused on smoking behavior, height, BMI, non-occupational physical activity and alcohol consumption. Our analyses in **chapter 4** showed that current and former smokers have a considerably lower chance of reaching the age of 90 compared to never-smokers. In addition, we observed that this relationship was stronger in men compared to women. In further analyses, we found that this difference could possibly be attributed to the differences in smoking behavior (incl. smoking quantity, and type of tobacco).

Based on our analyses in **chapter 5**, an increasing level of (non-occupational) physical activity seemed to increase the chance of reaching the age of 90 in both men and women. In men, we observed a positive linear association, indicating that the chance of reaching longevity increased with an increasing level of physical

activity. In women, we saw that the potential beneficial effect of physical activity is limited to a certain amount of physical activity (~ 60 min./day) in terms of achieving longevity, after which the chances did not increase further. Furthermore, in the analyses of **chapter 5**, underweight (BMI <18.5 kg / m<sup>2</sup>) and obesity (BMI ≥30 kg / m<sup>2</sup>) were associated with a reduced chance of reaching 90 years, but only among female participants. In men, no relationship was observed between BMI and reaching the age of 90.

After excluding former drinkers, moderate alcohol consumption (5- <15 g alcohol per day) at the age of 68-70 years was associated with the highest probability of reaching the age of 90 in both men and women (**chapter 6**). The effect estimates observed in **chapter 6** further indicated that binge drinking was associated with lower chances of achieving longevity.

Based on the analyses described in **chapter 7**, we did not observe a relationship between indicators of the fertile period (age at menarche, age at menopause and reproductive life) and the chance of reaching a 90-year-old age among female participants. We found that a later age at the first delivery was associated with an increased chance of reaching the age of 90. The use of hormone replacement therapy was also positively associated with reaching longevity, but only in women with early menopause (<50 years).

For the analyses of loneliness in relation to reaching the age of 90, we used data from the LASA cohort. LASA is a prospective cohort study that was initiated in 1992 to study the physical, emotional, cognitive and social functioning of elderly people (55-84 years) in the Netherlands. For this, potential participants were approached from 11 municipal registers from representative geographical regions in the Netherlands for the Living Arrangements and Social Networks of Older Adults (LSN) program. Participants recruited for this study were born between 1908 and 1937 (n = 3,805). From this sample, 3,677 (still living) participants were contacted for the first LASA cycle (1992-1993), on average 11 months after the LSN interview, with a response rate of 85%. The examinations took place at the participants' home, approximately every three years. Trained interviewers conducted interviews and additional data was obtained using a questionnaire. During the interviews, the participants were also asked for permission to participate in a separate medical interview. Clinical measurements were taken during the medical interview and the interviewer asked additional questions. Loneliness was measured during the interviews using a validated 11-item De Jong-Gierveld scale. Because only a part of the full cohort could have reached the age of 90 at the start of these analyses, the analyses were limited to participants born before 2 August 1928. Follow-up of this cohort up to the age of 90 was 99.5% complete. After excluding participants with missing data on loneliness (n = 62), 1,032 men and 1,078 women were used for these analyses. Our follow-up showed that among these participants 252 men (24.4%) and 413 women (38.3%) have reached the age of 90 years.

Based on the analyses of **chapter 8**, no significant associations were observed

between loneliness and reaching the age of 90 in both men and women. When we looked at the subdimensions of loneliness (emotional and social loneliness), we saw that social loneliness was significantly negatively associated with reaching 90 years in women.

In the systematic literature study from **chapter 2**, we concluded that smoking and a low level of physical activity were associated with a lower chance of achieving a long life. This is in line with the results that we observed in **chapters 4 and 5**. Alcohol intake and BMI showed limited and / or conflicting associations with reaching longevity. In addition, the review revealed that the age at which the parents died was positively associated with reaching longevity, with the age at which the mother died showing the strongest association. Some studies indicated a stronger effect of parental lifespan in female offspring compared to male offspring.

## Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift hebben we onderzoek gedaan naar factoren die geassocieerd zijn met het bereiken van een 90-jarige leeftijd (langlevendheid). Om deze verbanden te onderzoeken hebben we gebruik gemaakt van gegevens afkomstig uit de Nederlandse Cohort Studie (NLCS) en de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA).

Voor de analyses waarin de associatie tussen ouderlijke-, leefstijl- en reproductieve factoren en het bereiken van een 90-jarige leeftijd is onderzocht, hebben we gebruik gemaakt van gegevens uit de NLCS. De NLCS is in 1986 opgezet als een groot prospectief cohortonderzoek, dat gericht was op het onderzoeken van de relatie tussen voeding en de ontwikkeling van meerdere vormen van kanker in Nederland. De NLCS heeft daarvoor gegevens verzameld van 120.852 mannen en vrouwen (55-69 jaar) met behulp van een zelf gerapporteerde vragenlijst van 11 pagina's. Deze vragenlijst bevatte vragen over demografische factoren, voedingsgewoonten, rookgewoonten, lichamelijke activiteit, alcoholgebruik, antropometrie, medische informatie en familiegeschiedenis. Omdat bij aanvang van deze analyses slechts een deel van de deelnemers in het NLCS cohort de leeftijd van 90 jaar heeft kunnen bereiken, hebben we onze analyses beperkt tot de oudste geboortecohorten (1916 en 1917) van het NLCS-cohort. De deelnemers (68-70 jaar oud bij aanvang van deze studie) uit deze twee geboortejaren vormen het cohort voor de analyses in dit proefschrift. Follow-up van dit cohort tot de leeftijd van 90 was voor 99,9% compleet. De analyses in dit proefschrift zijn dat ook gebaseerd op 7.807 deelnemers (3.646 mannen en 4.161 vrouwen). Onder deze deelnemers zagen we dat 565 mannen (15,5%) en 1388 vrouwen (33,4%) overleefden tot de leeftijd van 90 jaar.

In **hoofdstuk 3** zagen we dat zowel mannelijke als vrouwelijke nakomelingen van ouders die tot 80 jaar en ouder overleefden een verhoogde kans hadden om de leeftijd van 90 jaar te bereiken, in vergelijking met degenen wiens ouders vóór de leeftijd van 80 jaar waren overleden. We stelden voor dat dit voordeel zou kunnen worden doorgegeven aan latere generaties door een combinatie van vroege omgevingsinvloeden en genetische factoren. Daarom hebben we de schattingen gecorrigeerd voor enkele omgevingsfactoren die de waargenomen relatie zouden kunnen verklaren. In deze analyses was de levensduur van vaders bij mannelijke nakomelingen en de levensduur van moeders bij vrouwelijke nakomelingen nog steeds significant positief geassocieerd met een verhoogde kans om de leeftijd van 90 jaar te bereiken.

Met betrekking tot leefstijlfactoren hebben onze analyses zich gericht op rookgedrag, lengte, BMI, niet-beroepsmatige lichamelijke activiteit en alcoholgebruik. Onze analyses in **hoofdstuk 4** toonden aan dat huidige en voormalige rokers een aanzienlijk kleinere kans hebben om de leeftijd van 90 jaar te bereiken in vergelijking met nooit-rokers. Daarnaast observeerden we dat deze relatie sterker was in mannen ten opzichte van vrouwen. In verdere analyses vonden we dat dit verschil mogelijk is toe te wijzen aan de verschillen in rookgedrag (o.a. hoeveelheid

en type tabak).

Op basis van onze analyses in **hoofdstuk 5** leek een toenemende mate van (niet-beroepsmatige) lichamelijke activiteit de kans te vergroten om de leeftijd van 90 jaar te bereiken bij zowel mannen als vrouwen. Bij mannen zagen we een positieve lineaire associatie, wat aangeeft dat de kans om een lange levensduur te bereiken toenam met een toenemende mate van fysieke activiteit. Bij vrouwen zagen we dat het potentiële gunstige effect van fysieke activiteit beperkt is tot een bepaalde hoeveelheid lichamelijke activiteit (~60 min./dag) in termen van het bereiken van een lange levensduur, waarna de kansen niet verder toenamen. Verder werden in de analyses van **hoofdstuk 5** ondergewicht (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>) en obesitas (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) geassocieerd met een verminderde kans om 90 jaar te worden, maar alleen bij vrouwelijke deelnemers. Bij mannen werd er geen verband gevonden tussen BMI en het bereiken van 90-jarige leeftijd.

Na uitsluiting van voormalige drinkers werd matig alcoholgebruik (5-<15 gr. alcohol per dag) op de leeftijd van 68-70 jaar geassocieerd met de hoogste kans om de leeftijd van 90 jaar te bereiken bij zowel mannen als vrouwen (**hoofdstuk 6**). De effectschattingen waargenomen in **hoofdstuk 6** gaven verder aan dat binge-drinken geassocieerd was met lagere kansen op het bereiken van een lange levensduur.

Op basis van de analyses beschreven in **hoofdstuk 7**, hebben we geen verband geobserveerd tussen indicatoren van de vruchtbare periode (leeftijd bij menarche, leeftijd bij menopauze en reproductieve levensduur) en de kans op het bereiken van een 90-jarige leeftijd onder de vrouwelijke deelnemers. We hebben geconstateerd dat een latere leeftijd bij de eerste bevalling was geassocieerd met een verhoogde kans om de leeftijd van 90 jaar te bereiken. Het gebruik van hormoonsuppletietherapie was ook positief geassocieerd met het bereiken van een lange levensduur, maar alleen bij vrouwen met een vroege menopauze (<50 jaar).

Voor de analyses naar eenzaamheid in relatie tot het bereiken van de 90-jarige leeftijd hebben we gebruikt gemaakt van gegevens afkomstig uit het LASA cohort. LASA is een prospectieve cohortstudie die in 1992 is gestart om het fysieke, emotionele, cognitieve en sociale functioneren van ouderen (55-84 jaar) in Nederland te bestuderen. Hiervoor werden mogelijke deelnemers benaderd uit 11 gemeente registers uit representatieve geografische regio's in Nederland voor het programma Living Arrangements and Social Networks of Older Adults (LSN). Deelnemers die voor deze studie werden aangeworven, werden geboren tussen 1908 en 1937 (n = 3.805). Uit deze steekproef werden 3.677 (nog levende) deelnemers gecontacteerd voor de eerste LASA-cyclus (1992-1993), gemiddeld 11 maanden na het LSN-interview, met een responspercentage van 85%. De onderzoeken werden bij de deelnemers thuis afgenomen welke ongeveer om de drie jaar plaatsvonden. Getrainde interviewers hielden interviews en aanvullende gegevens werden verkregen met behulp van een vragenlijst. Tijdens de interviews werd aan de deelnemers ook toestemming gevraagd om deel te nemen aan een afzonderlijk medisch interview.

Tijdens het medisch interview werden klinische metingen verricht en stelde de interviewer aanvullende vragen. Eenzaamheid is gemeten tijdens de interviews met behulp van een gevalideerde 11-item De Jong-Gierveld schaal. Omdat slechts een deel van het volledige cohort de leeftijd van 90 jaar kon bereiken, waren de analyses beperkt tot deelnemers die zijn geboren vóór 2 augustus 1928. Follow-up van dit cohort tot de leeftijd van 90 was voor 99,5% compleet. Na uitsluiting van deelnemers met ontbrekende gegevens over eenzaamheid ( $n = 62$ ), werden 1.032 mannen en 1.078 vrouwen gebruikt voor deze analyses. Onze follow-up toonde aan dat onder deze deelnemers 252 mannen (24,4%) en 413 vrouwen (38,3%) de leeftijd van 90 jaar hebben bereikt.

Op basis van de analyses van **hoofdstuk 8** werden geen significante associaties waargenomen tussen eenzaamheid en het bereiken van de 90-jarige leeftijd bij zowel mannen als vrouwen. Toen we de subdimensies van eenzaamheid (emotionele en sociale eenzaamheid) in ogenschouw namen, zagen we dat sociale eenzaamheid significant negatief geassocieerd was met het bereiken van 90 jaar bij vrouwen.

In de systematische literatuur studie uit **hoofdstuk 2**, concludeerden we dat roken en een laag niveau van lichamelijke activiteit geassocieerd waren met een lagere kans op het bereiken van een lange levensduur. Dit ligt in lijn met de resultaten die wij observeerden in **hoofdstuk 4 en 5**. Alcoholinname en BMI vertoonden beperkte en/ of tegenstrijdige associaties met het bereiken van een lange levensduur. Daarnaast kwam uit de review naar voren dat de leeftijd waarop de ouders waren gestorven positief geassocieerd was met het bereiken van een hoge leeftijd, waarbij de leeftijd waarop de moeder stierf de sterkste associatie liet zien. Sommige studies wezen op een sterker effect van ouderlijke levensduur bij vrouwelijke nakomelingen in vergelijking met mannelijke nakomelingen.